

L'encefalopatia espongiforme bovina: situació a Catalunya

Martí Pumarola

Departament de Medicina i Cirurgia Animals. Facultat de Veterinària. Universitat Autònoma de Barcelona.

Tenint en compte la importància i actualitat del tema, reproduïm l'article publicat a L'Informatiu de l'Acadèmia (Març 2001; 8: 10-12)

Introducció

L'encefalopatia espongiforme bovina (EEB) és una nova malaltia bovina que ha esdevingut un dels problemes econòmics més importants dels darrers anys, principalment al Regne Unit i a tota la Unió Europea. L'EEB s'inclou dins del grup de les encefalopaties espongiformes transmissibles (EET) les quals es caracteritzen per:

- estar causades per un agent no convencional molt resistent
- tenen un període d'incubació molt llarg
- els seu curs és progressiu i fatal
- provoquen canvis degeneratius a l'encèfal (incloent vacúols)
- no provoquen resposta inflammatòria ni immunitària
- induïxen la presència d'estructures fibril·lars anormals (fibretes associades a scrapie, FAS) observables en microscopia electrònica sobre material fresc.

Les EET afecten a diferents espècies animals:

Malaltia	Espècie	Diagnosticada l'any
Scrapie	Ovella, cabra	1732
Encefalopatia transmissible del visó	Visó	1947
Malaltia caquètica crònica	Cérvol, mula, ant	1980
Encefalopatia espongiforme bovina	Bovins	1986
Encefalopatia espongiforme	Ant, niala, òrix, cudú gran	1986-89
Encefalopatia espongiforme felina	Gat	1990
Encefalopatia espongiforme	Puma, guepard, ocelot	1992

Les EET també han estat descrites a l'espècie humana amb diferents variants: el kuru, la malaltia de Creutz-

feldt-Jakob (MCJ) i les seves variants hereditàries, la síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker (SGSS) i la síndrome d'Insòmia Fatal (SIF).

L'EEB es pot definir com una malaltia neurològica transmissible, crònica, degenerativa i fatal que afecta a l'espècie bovina i que provoca un quadre lesional degeneratiu i espongiforme al sistema nerviós central, molt semblant al que s'observa a l'scrapie.

Història

L'EEB va ser identificada el novembre de 1986, al Regne Unit (RU), pel doctor Gerry A. H. Wells, neuropatòleg del *Central Veterinary Laboratory* de Weybridge, Surrey, al descriure lesions espongiformes en vaques que presentaven déficits neurològics. Estudis retrospectius assenyalaven que els primers casos s'havien observat ja des de l'abril de 1985. Alguns veterinaris, com Mr. Colin Withaker, a Ashford, comtat de Kent, havien descrit casos de vaques que presentaven signes neurològics però no havien pogut establir el diagnòstic de la malaltia.

El 1987 s'inicia l'estudi epidemiològic a càrrec del doctor J. W. Wilesmith, també del *Central Veterinary Laboratory* de Weybridge. L'estudi conclou que les vaques s'han infectat en consumir restes ovines infectades de scrapie. Aquestes restes s'han afegit a la dieta bovina, en forma de concentrats o farines, com un suplement ric en proteïna. Posteriorment, una soca d'un agent semblant al que provoca l'scrapie a l'ovella s'hauria adaptat a l'espècie bovina. No és una malaltia d'origen genètic encara que no s'exclou una susceptibilitat hereditària.

El govern anglès dictà una sèrie de mesures restrictives per tal de controlar la malaltia i protegir la salut pública. El juliol de 1988 es dicta la prohibició de l'ús de proteïnes derivades de remugants per a la elaboració de farines destinades a la nutrició dels propis remugants.

Etiologia

L'EEB està causada per un agent infecciós semblant al de l'scrapie. Està inclòs dins del grup dels agents transmissibles no convencionals els quals són extremadament resistents als tractaments tèrmics i físics que inactiven els agents convencionals com els virus, els viroides i els bacteris.

Correspondència: Dr. Martí Pumarola Batlle
Departament de Medicina i Cirurgia Animals
Facultat de Veterinària
Universitat Autònoma de Barcelona
08193 Bellaterra (Cerdanyola del Vallès)
Tel. 93 581 11 99
Fax. 93 581 20 06
Adreça electrònica: marti.pumarola@uab.es

La teoria del prió (una partícula proteica infectiva, un agent infeccios constituït exclusivament per proteïnes), enunciada per S. B. Prusiner, és la més acceptada en l'actualitat per explicar a aquests agents no convencionals. Segons aquesta teoria:

- PrP^c, és la proteïna prió; és una proteïna que en la seva forma normal la trobem a l'encèfal i al cor i de la qual se'n desconeix la funció.
- PrP^{Sc}, és la proteïna prió de l'scrapie; és una proteïna modificada, és una isoforma anormal de la proteïna prió pròpia de l'scrapie. La PrP^{Sc} es localitza a sistema nerviós central (SNC), òrgans limfoides, múscul, llet i placenta.
- PrP^{BSE}, és la proteïna prió de l'EEB. La PrP^{BSE} tan sols es troba al SNC.

L'estudi epidemiològic

Els resultats d'aquest estudi mostren que:

- no hi havia associació entre l'EEB i l'ús de productes farmacèutics o químics, com vacunes, esprais, antihelmíntics, herbicides, pesticides, etc.
- l'agent de l'scrapie sembla ser el causant de l'EEB, però és important ressaltar que l'EEB no està relacionada directament amb la presència.
- l'EEB no sembla una malaltia d'origen genètic però no es pot excloure la susceptibilitat hereditària a la malaltia.
- el vehicle de transmissió de l'agent infeccios s'ha de trobar en els concentrats alimentaris d'origen animal que s'afegeixen a la dieta bovina.
- la diferència en el nombre de casos observats en granges de producció lletera o de carn s'explica pels diferents hàbits nutricionals en ambdós tipus d'explotació.
- l'epidèmia s'inicia degut a l'augment en l'exposició del boví a una o més soques de l'agent de l'scrapie que haurien creuat la barrera entre espècies.
- un augment de l'exposició del boví a una soca de l'agent de l'scrapie adaptada a l'espècie bovina i que ja estava present a la població bovina des de feia temps. El reciclatge de restes bovines infectades dins la pròpia població bovina hauria amplificat l'epidèmia.
- fins avui no hi ha evidència de transmissió maternal.

Perquè la malaltia no es presenta abans dels anys 80?

Durant el període 1972-88, la producció de farines d'origen animal al RU per procés continu augmenta del 0 al 75%. Al mateix temps, l'ús de dissolvents en el procés d'extracció baixa durant el mateix període. L'ús de dissolvents consta de dues fases: una primera, d'extracció (exposició al dissolvent orgànic durant moltes hores a 70°C) i una segona, d'eliminació del dissolvent mitjançant vapor (la calor humida és més efectiva per eliminar l'agent infeccios que la calor seca).

A l'hivern de 1981-82 hi ha una nova legislació per la qual es modifica el tractament tèrmic (disminució de la temperatura) i químic (supressió del tractament amb dissolvents i de vapor) al que eren sotmeses les restes animals dels escorxadors. La legislació es manté a Escòcia (això justificarà la menor incidència de l'EEB en aquell país).

L'agent s'adapta durant el 1984-85.

En aquest període s'observa una augment de la població ovina amb l'augment de la incidència de scrapie i, per tant, una major presència de l'agent infeccios a les farines elaborades amb restes ovines.

El curs de l'epidèmia

Al principi de l'epidèmia es diagnosticaven pocs casos d'EEB. Un cop la malaltia esdevingué de declaració obligatòria (1986) es passà de 60 casos mensuals a 50-60 casos setmanals.

El juny del 1989 es detecta un augment de la incidència d'EEB que s'atribueix al reciclatge de productes d'origen boví infectats i destinats a l'alimentació dels bovins. La recirculació de material infeccios dins la població bovina estaria relacionada amb l'estabilització i l'escurçament del període d'incubació així com la multiplicació del material infeccios i l'augment de la dosi infecciosa.

El gener de 1994 s'havien diagnosticat més de 115.000 casos en 29.000 granges; la proporció de ramats amb un cas com a mínim era del 48,9% en granges de llet i del 11,9% en granges d'engreix. Aproximadament el 40% d'aquestes granges havia vist tan sols un cas d'EEB.

A la fi del 1995, el nombre de casos sospitosos és significativament menor que en el mateix període en anys anteriors: 42,6% menor que el 1994 i 58,4% menor que el 1993. També s'observa un augment en l'edat de presentació de la malaltia, amb una disminució d'animals joves afectats.

Quadre clínic

El període d'incubació en animals adults és de 4-5 anys (22 mesos a 15 anys).

Es presenta una afecció específica i progressiva del SNC d'evolució fatal combinada amb signes generals.

* Signes neurològics:

- canvis del comportament: ansietat, agressivitat, aprensió, deliris ("vaques boges") i nerviosisme.
- alteracions sensorials: hiperestèsia al tacte i al so.
- alteracions motores (de la postura i dels moviments): atàxia (sobretot del terç posterior), hipermetria, rellicades, caigudes i tremolors.

La majoria dels animals (87%) mostren signes dels tres tipus.

* Signes generals: aprimament, pèrdua de la producció lletera.

La pruitja, típica de l'scrapie, sols s'ha observat molt ocasionalment.

La freqüència en la presentació dels signes s'ha mantingut constant al llarg de l'epidèmia. El primer signe observat ha estat allunyament del ramat, rebuig a entrar a la sala de munyir o que l'animal dona cops de potes en anar-lo a munyir. Els primers dèficits motors que es presenten són marxa alterada en el terç posterior i dificultat en realitzar moviments giratoris. En aquesta fase s'observa cruiximent de les dents i tremolors. Al cap d'unes setmanes el quadre clínic empitjora, l'animal no s'aguanta dret i finalment mor.

La duració de la malaltia, des dels primers signes fins a la mort de l'animal, pot ser de varies setmanes o mesos.

Quadre lesional

Les lesions es localitzen exclusivament al SNC. Consten de:

- vacuolització neuronal simètrica i bilateral tant del pericarió com de les prolongacions neuronals (neuròpil de la s. grisa).
- astrogliosi hipertròfica associada a la presència de la vacuolització.
- degeneració neuronal i pèrdua de neurones.
- amiloidosi cerebral (en el 5% dels casos; 50% en l'scra-pie). Aquestes plaques són positives a la prova immunohistoquímica per detectar PrP.

Diagnòstic

La manca de reacció immunològica no permet la detecció, mitjançant tècniques immunològiques o serològiques, dels animals infectats en vida.

Diagnòstic clínic: sospita de la malaltia davant els signes nerviosos. Cal però tenir en compte en el diagnòstic diferencial:

- malalties infeccioses: listeriosi cerebral, ràbia i malaltia d'Aujeszky.
- malalties metabòliques i tòxiques: necrosi cerebrocortical, intoxicació per plom, sopor per *rye grass*, cetosi nerviosa, hipomagnesèmia, malaltia hepàtica.
- tumors, abscessos i altres lesions que ocupen espai.

Diagnòstic histopatològic: es confirmen el 85% dels animals sospitosos clínicament. Cal l'estudi de seccions coronals de l'encèfal: cervell, cerebel i, sobretot, el tronc de l'encèfal, incloent, com a mínim, una mostra d'una secció de l'òbex just a la zona caudal del 4rt ventricle.

Demostració de les SAF mitjançant microscopia electrònica o per purificació a partir de mostra fresca o congelada.

Detecció de la PrP mitjançant immunoquímica (*Western blot*: mostra fresca i electroforesi en gel de poliacrilamida) o per immunocitoquímica usant fixador especial PLP (periodat-lisina-paraformaldehid) ajudant a la reacció amb autoclau o microones.

Tractament i prevenció

No existeix tractament per les vaques infectades. Tan sols les mesures preventives i el control dels animals asseguren l'eradicació de la malaltia.

Infectivitat dels teixits bovins

Sembla reduïda al teixit nerviós, especialment a l'encèfal, la medul·la espinal i la retina. Diferents estudis no han detectat infectivitat en sang, medul·la òssia, líquid cefaloraquídi (LCR), greix, pell, tub digestiu (esòfag, rumen, reticle, omàs, abomàs, intestí prim, colon i recte), cor, ronyó, fetge, pàncreas, tràquea, pulmó, nodes limfàtics (mesentèric prefemoral, retrofàrngic, supramamari), melsa, tonsil·la, musculatura esquelètica (m. semitendinos, diafragma, m. longissimus, m. masseter), aparell reproductor femení (llet, glàndula mamària, ovari, placenta, úter) i masculí (testicle, epidídim, pròstata, vesícula seminal, semen) i nervis de la cauda equina i perifèrics (n. ciàtic, n. esplàncic, n. tibial).

EEB i salut humana

A partir de l'aparició al RU de l'EEB i, sobretot, dels primers casos d'una nova variant de la MCJ en humans s'han extremat les mesures d'inspecció i control per tal d'evitar el consum humà dels animals possiblement contaminats. La Unió Europea (UE) ha dictat mesures generals i específiques adreçades a eliminar qualsevol risc per a la salut humana i animal, obligant als estats membres a la seva aplicació.

Espanya

A l'Estat espanyol, seguint les disposicions europees, es va endegar l'any 1997 l'anomenat *Plan Nacional de Vigilancia y Control de las EET* sota la direcció i coordinació del doctor Juan Badiola Díez, anatomopatòleg veterinar, catedràtic de la Universitat de Saragossa. Les mesures que inclou aquest pla s'adrecen a diferents nivells:

- informatiu, per donar a conèixer la malaltia i les mesures a adoptar en cas de sospita, adreçat a pagesos, ramaders, veterinaris i tècnics dels serveis dels laboratoris oficials de diagnòstic de l'estat.
- la creació d'un Laboratori Nacional de Referència per a les EET que es troba al Servei d'Anatomia Patològica de la Facultat de Veterinària de Saragossa.
- la coordinació amb tots els organismes dependents de les Comunitats Autònomes i dels seus laboratoris de diagnòstic.
- la detecció d'animals sospitosos que presentin signes neurològics en vida, seguiment del sacrifici i control anatomopatològic *post mortem* dels seus òrgans nerviosos.

El Laboratori d'Anatomia Patològica de la Facultat de Veterinària de la Universitat Autònoma de Barcelona es va integrar dins del *Plan Nacional*, des de l'any 1997, com a responsable de les mostres provinents de Catalunya.

Catalunya

A Catalunya, des de l'any 1995 les autoritats sanitàries es mostraren sensibles al problema. Així, l'any 1996 es va iniciar el que s'anomena Programa de Vigilància de l'Encefalopatia Espongiforme i de l'Scrapie, organitzat pel Servei de Veterinària de Salut Pública de la Direcció General de Salut Pública del Departament de Sanitat i Seguretat Social, en col·laboració amb el Laboratori d'Anatomia Patològica de la Facultat de Veterinària de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Aquest programa es va plantejar, des del seu començament, l'actuació en dos fronts:

- el control i estudi dels animals sospitosos (bovins, ovins i caprins amb simptomatologia neurològica compatible amb una EET), seguint la normativa de la UE, mitjançant l'examen histopatològic dels òrgans nerviosos de l'animal un cop sacrificat.
- però també es va iniciar un estudi aleatori que suposa estudiar de manera sistemàtica encèfals de remugants provinents de diferents escorxadors de Catalunya per tal de detectar possibles casos. La selecció dels encèfals es fa de manera aleatòria d'entre els animals que es sacrifiquen al llarg de l'any a cada escorxador. Es dona preferència als animals que arriben a l'escorxador per un sacrifici d'urgència i/o que han mostrat simptomatologia nerviosa.

L'objectiu d'aquests programes és el de poder demostrar la presència o no d'una EET al nostre país per tal de poder declarar la zona estudiada lliure d'aquestes malalties.

En el quadre adjunt presentem un resum del treball realitzat al nostre laboratori en els darrers anys. S'hi expressen el nombre d'encèfals estudiats segons l'espècie. La majoria dels casos estudiats pertanyen a l'anomenat Programa de Vigilància de l'Encefalopatia Espongiforme i de l'Scrapie.

	1996	1997 (*)	1998	1999	2000
Boví	141	58	262	190	155
Oví	77	15	64	128	129
Caprí	1	7	4	6	8
Total	219	70	330	324	282

(*) Aquest any no es va dur a terme el Programa de Vigilància; els casos que hi figuren són els que arribaren espontàniament al nostre Laboratori.

En el cas que un animal presenti lesions compatibles amb una EET procedim a l'enviament de mostres de teixit nerviós al Laboratori Nacional de Referència de Saragossa. Allí es realitza una tècnica d'immunohistoquímica

per tal de detectar la presència de proteïna priònica específica.

Catalunya - 2001

Arrel de la declaració, el novembre de 2000, del primer cas d'un boví gallec afectat d'EET la situació de l'Estat espanyol ha variat, ja que entra a formar part dels països amb casos de la malaltia. Les mesures que s'han d'aplicar són molt més àmplies que les que s'havien dut a terme dins del Programa de Vigilància. A més, la Comunitat Europea (CE) ha dictat noves normatives per tal de minimitzar el risc de contagi per l'espècie humana a tota la UE.

A Catalunya s'han habilitat i equipat quatre laboratoris per realitzar els anomenats test ràpids que es fonamenten en la tècnica del *Western blot*. Són els laboratoris de Sanitat de La Seu d'Urgell, Manresa i Girona i el laboratori d'Agricultura de la Zona Franca de Barcelona. Al llarg de l'any 2001 aquest laboratori hauran d'avaluar, com a mínim, 30.000 mostres de bovins.

Per una altra banda, s'ha creat PRIOCAT, Laboratori de Referència en Malalties Priòniques Animals de Catalunya que, sota la responsabilitat del doctor Martí Pumarola i Batlle, s'ha habilitat a les dependències de la Facultat de Veterinària de la Universitat Autònoma de Barcelona. En aquest laboratori es rebran els casos detectats com a positius o dubtosos en els laboratoris esmentats en l'apartat anterior. Es repetirà el test ràpid i, al mateix temps, es realitzarà l'estudi histològic i immunohistoquímic, proves oficials pel diagnòstic d'aquestes malalties, per tal de confirmar o no el resultat inicial. PRIOCAT enviarà aquestes mostres al Laboratori de Saragossa (Dr. Badiola) per tal que realitzi una segona confirmació.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- Fontaine JJ, Parodi AL. Lésions et diagnostic histopathologique de l'encephalopathie spongiforme bovine. *Point Vétérinaire* 1991; 22: 721-732.
- Kimberlin RH. Encefalopatia bovina espongiforme. *Revue Scientifique et Technique de l'Office International d'Epizooties* 1992; 11: 441-489.
- Schreuder BEC. Animal spongiform encephalopathies-an update. Part II. Bovine spongiform encephalopathy. *Veterinary Quarterly* 1994; 16: 182-192.
- Wells GAH, et al. A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. *Veterinary Record* 1987; 121: 419-420.
- Wells GAH, et al. Bovine spongiform encephalopathy: diagnostic significance of vacuolar changes in selected nuclei of medulla oblongata. *Veterinary Record* 1989; 125: 521-524.
- Wilesmith JW, et al. Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological studies. *Veterinary Record* 1988; 123: 638-644.
- Wilesmith JW, et al. Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological studies on the origin. *Veterinary Record* 1991; 128: 199-203.